

Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 6. С. 794-802.

Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 6. P. 794-802.

Научная статья

УДК [616.7-089-022:615.454.1-33]-092.4

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-6-794-802>***In vitro* исследование антимикробной активности матриц на основе гидрогеля, импрегнированных антибиотиками, в отношении ведущих микроорганизмов ортопедической инфекции****А.В. Цискарашвили^{1,2✉}, Р.Э. Меликова¹, Т.Я. Пхакадзе¹, А.А. Артюхов³, Н.В. Сокурова³**¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Россия² Научно-производственный центр Биоортотех, Инновационный центр СКОЛКОВО, Москва, Россия³ Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Арчил Важаевич Цискарашвили, drarchil@mail.ru**Аннотация**

Цель. Оценить результаты сравнительного анализа антимикробной *in vitro* активности полимерных гидрогелей и ПММА, импрегнированных антибиотиками, в отношении тест-культур ведущих возбудителей ортопедической инфекции. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ антимикробной активности полимерного гидрогеля и ПММА, импрегнированных антибиотиками. Оценена бактерицидная эффективность и пролонгированность действия следующих пар «микроб-антибиотик»: MSSA – гентамицин, MSSE – цефазолин, MRSA и MRSE – ванкомицин, *A. baumannii* – тобрамицин. Длительность исследования – 7 суток. Статистическое сравнение групп проведено при помощи критериев Манна-Уитни, Уилкоксона, для описания данных использовали медиану и 95 % ДИ. **Результаты.** Полученные показатели зоны ингибирования роста микроорганизмов вокруг полимерного гидрогеля в несколько раз превосходили результаты ПММА ($p < 0,05$ для всех сроков). Антимикробная активность гидрогелей во всех наблюдениях длилась более 7 суток. Наименьшую скорость сокращения зоны подавления показали гидрогели, импрегнированные ванкомицином. Наилучшее противомикробное действие продемонстрировали сравнимые образцы с цефазолином в отношении MSSE, максимальный показатель зоны подавления которых в среднем для гидрогеля составил 29,3 мм, ПММА – 22,3 мм. **Обсуждение.** Образцы из полимерного гидрогеля, импрегнированные антибиотиками, продемонстрировали пролонгированную выраженную эффективную антимикробную активность в отношении ведущих возбудителей ортопедической инфекции в сравнении с ПММА. Бактерицидная эффективность полимерного гидрогеля достоверно превысила активность ПММА уже с первых суток исследования ($p = 0,002$). Действие гидрогеля на всем протяжении исследования было равномерным без скачкообразных изменений или провалов ($p > 0,05$), в отличие от костного цемента, активность которого в отношении всех тест-культур значительно снизилась ($p = 0,042$) на 2-е сутки исследования. **Заключение.** Полимерные биодеградируемые гидрогели, импрегнированные антибиотиками, обладают большим антимикробным потенциалом по сравнению с ПММА. Равномерное медленное контролируемое высвобождение препарата и эффективное подавление роста микроорганизмов, а также пролонгированное действие придают гидрогелям свойства эффективной депо-системы.

Ключевые слова: антимикробная активность, полимерный биодеградируемый гидрогель, костный цемент, ортопедическая инфекция, *in vitro* исследование, полиметилметакрилат (ПММА)

Для цитирования: *In vitro* исследование антимикробной активности матриц на основе гидрогеля, импрегнированных антибиотиками, в отношении ведущих микроорганизмов ортопедической инфекции / А.В. Цискарашвили, Р.Э. Меликова, Т.Я. Пхакадзе, А.А. Артюхов, Н.В. Сокурова // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 6. С. 794-802. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-794-802. EDN RMAAQF.

Original article***In vitro* study of the antimicrobial activity of hydrogel-based matrices impregnated with antibiotics against the leading microorganisms of bone infection****A.V. Tsiskarashvili^{1,2✉}, R.E. Melikova¹, T.Ya. Pkhakadze¹, A.A. Artyukhov³, N.V. Sokorova³**¹ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation² BIOORTHOTECH Research and Production Center, SKOLKOVO Innovation Center, Moscow, Russian Federation³ Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russian Federation**Corresponding author:** Archil V. Tsiskarashvili, drarchil@mail.ru**Abstract**

Purpose To evaluate the results of a comparative analysis of the *in vitro* antimicrobial activity of polymer hydrogels and PMMA impregnated with antibiotics against test cultures of the leading pathogens of bone infection. **Materials and methods** A comparative analysis of the antimicrobial activity of the polymer hydrogel and PMMA impregnated with antibiotics was carried out. The bactericidal efficacy and prolongation of action of the following microbe-antibiotic pairs were assessed: MSSA – gentamicin, MSSE – cefazolin, MRSA and MRSE – vancomycin, *A. baumannii* – tobramycin. The duration of the study is 7 days. Statistical comparison of groups was carried out using the Mann-Whitney and Wilcoxon tests; the median and 95 % CI were used to describe the data. **Results** The obtained indicators of the zone of inhibition of the growth of microorganisms around the polymer hydrogel were several times higher than the results of PMMA ($p < 0.05$ for all periods). The antimicrobial activity of hydrogels in all cases lasted more than 7 days. Hydrogels impregnated with vancomycin showed the lowest rate of contraction of the inhibition zone. The best antimicrobial effect was demonstrated by the compared samples with cefazolin in relation to MSSE, the maximum index of the zone of suppression of which, on average, for the hydrogel was 29.3 mm, PMMA – 22.3 mm. **Discussion** Samples from polymer hydrogel impregnated with antibiotics demonstrated prolonged pronounced effective antimicrobial activity against the leading pathogens of orthopedic infections in comparison with PMMA. The bactericidal efficacy of the polymer hydrogel significantly exceeded the activity of PMMA already from the first day of the study ($p = 0.002$). The action of the hydrogel throughout the study was uniform without abrupt changes or dips ($p > 0.05$), in contrast to bone cement, whose activity against all test cultures significantly decreased ($p = 0.042$) on the 2nd day of the study. **Conclusion** Polymeric biodegradable hydrogels impregnated with antibiotics have a greater antimicrobial potential compared to PMMA. Uniform, slow and controlled release of the drug and effective inhibition of the growth of microorganisms, as well as prolonged action show that these properties may turn hydrogels into an effective depot system.

Keywords: antimicrobial activity, polymeric biodegradable hydrogel, bone cement, orthopedic infection, *in vitro* study, polymethyl methacrylate (PMMA)

For citation: Tsiskarashvili A.V., Melikova R.E., Pkhakadze T.Ya., Artyukhov A.A., Sokorova N.V. *In vitro* study of the antimicrobial activity of hydrogel-based matrices impregnated with antibiotics against the leading microorganisms of bone infection. *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no. 6, pp. 794-802. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-794-802.

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением частоты тяжелой механической травмы и хирургической активности растет и число инфекционных осложнений, среди которых наиболее распространенной является имплант-ассоциированная инфекция (ИАИ). Частота развития последней после остеосинтеза переломов длинных костей составляет 1,8-27 %, после первичного эндопротезирования – 0,3-2,4 % [1]. При отсутствии надлежащего лечения или при длительном течении ИАИ может перейти в хроническую форму остеомиелита с поражением всех структур костной ткани. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения ортопедической инфекции, неудовлетворительный исход по-прежнему остается на высоком уровне (57 %) [2], что в конечном итоге служит причиной ухудшения качества жизни пациентов.

В основе этиологии ИАИ лежат микроорганизмы, способные образовывать трехмерные биопленки, трудно поддающиеся лечению [3-5], эрадикация которых является первостепенной задачей практикующих хирургов-ортопедов при лечении ортопедической инфекции. Оперативное лечение, сопровождающееся механическим разрушением микробных биопленок на поверхности имплантата и костной ткани с последующей этиотропной системной антибактериальной терапией, как правило, не обеспечивает желаемый эффект. Неблагоприятный исход при данном методе лечения объясняется способностью уцелевших фрагментов бактериальной биопленки восстанавливать свою целостность в течение 24 часов [6]. Системная терапия не способна создать высокие концентрации антибиотиков в очаге, необходимые для эрадикации биопленок [7, 8], ввиду недостаточной кровоснабжаемости пораженного участка кости [9, 10]. Системное лечение, воздействуя на планктонные формы возбудителей [7, 11], лишь только препятствует распространению микробных биопленок в организме пациента.

Решением проблемы, наряду с удалением инфицированного имплантата с последующей тщательной санацией очага, явилось создание локальных депо-систем, насыщенных антибактериальными препаратами и позволяющих на протяжении нескольких недель создавать в очаге высокие дозы, в 1000 раз и более превышающие минимальные подавляющие концентрации (МПК) для планктонных форм [12, 13].

Наиболее изученным и распространенным в качестве несущей депо-системы в клинической практике является костный цемент на основе полиметилметакрилата (ПММА). Создание локальных концентраций в очаге инфекции, временное заполнение образовавшихся дефектов и больших пространств после хирур-

гической санации [8, 9, 14, 15], а также механическая прочность делают костный цемент весьма привлекательным материалом для лечения ортопедической инфекции. Однако имеющиеся многочисленные недостатки (небиodeградируемость [16], ограниченный спектр антибиотиков, возможных для импрегнации в структуру ПММА; гидрофобная поверхность [17]; релиз только 10 % импрегнированного антибиотика [16]; неравномерное распределение лекарственного агента в матрице и неравномерная его элюция; изменение характеристик структуры цемента и гарантийных свойств при ручном смешивании составляющих компонентов ПММА с антибиотиком; высокая температура полимеризации до 120 °С, способная вызвать некроз прилежащих тканей [10]; травматичность повторной операции по удалению костного цемента [7, 15]; высокая токсичность летучих паров метилметакрилата [18, 19]) не позволяют рекомендовать его как идеальную несущую депо-систему.

Исходя из вышеперечисленного, в настоящее время все большее внимание привлекают биodeградируемые транспортные системы, импрегнированные антибиотиками, эффективность подавляющего большинства которых представлена в *in vitro* и *in vivo* исследованиях [20].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют допущенные к клиническому применению материалы и медицинские изделия, обладающие всем комплексом требуемых для идеальной транспортной системы характеристик. В частности, депо-система помимо способности к пролонгированному контролируемому выделению антибиотика в эффективных концентрациях должна обладать высокой гидрофильностью, снижающей риск формирования на поверхности имплантата и в кости бактериальных биопленок; способностью к биodeградации, исключающей необходимость повторного хирургического вмешательства; механическими свойствами, близкими к свойствам биологических тканей, для исключения повреждения мягких тканей и болевых ощущений в области поражения; а также простой техникой изготовления и применения. Наиболее близким к требуемому комплексом свойств обладают биodeградируемые гидрогели на основе синтетических полимеров.

Цель исследования: оценить результаты сравнительного анализа антимикробной *in vitro* активности полимерных гидрогелей и костного цемента, импрегнированных антибактериальными препаратами, в отношении тест-культур ведущих возбудителей ортопедической инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изготовления образцов на основе полимерного гидрогеля использовали очищенные стерильные растворы ненасыщенных производных поливинилового спирта с концентрацией 8 г/100 мл, заранее приготовленные на кафедре биополимеров РХТУ им. Д.И. Менделеева. Синтез полимеров был осуществлен согласно ранее разработанным методикам [21].

Формирование исследуемых образцов несущих матриц, насыщенных антибиотиками, выполнено в условиях операционной на базе отделения последствий травм опорно-двигательной системы и костно-суставной инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ с соблюдением условий асептики и антисептики.

Поскольку формирование гидрогеля происходит в течение нескольких секунд, то смешивание его составных компонентов производили непосредственно в трехкомпонентном шприце «Plastipack BD» объемом 5 мл. Необходимую навеску антибиотика, заранее отмеренную на аналитических весах с чувствительностью до 0,1 мг, добавляли во флакон, содержащий 5 мл стерильного поливинилового спирта, и перемешивали до полного растворения препарата. Полученный раствор переливали в трехкомпонентный шприц с предварительно срезанным конус-наконечником. Далее последовательно добавляли соль Мора и перокси-сульфат аммония, каждый раз тщательно смешивая. После сшивки материала сформировывали цилиндры размером 13 × 8 мм.

Аналогичным образом выполнено изготовление образцов из костного цемента на основе ПММА (Synicem 1, Франция) без антибиотика. Смешивание составляющих компонентов (5 г сополимера и 2,5 мл жидкого мономера) с необходимыми антимикробными агентами производили интраоперационно вручную в соответствии с инструкцией производителя. После достижения массой пластичного состояния с помощью стерильного шпателя выполнено плотное заполнение объема трехкомпонентного шприца. Далее сформировывали цилиндры, равные по объему гидрогелевых образцов.

Готовые сравниваемые матрицы транспортировали в стерильных пробирках в лабораторию микробиологии НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова для их исследования в тот же день.

Импregnация в сравниваемые материалы была осуществлена следующими препаратами: цефазолин, ванкомицин, гентамицин и тобрамицин. Выбор противомикробных агентов основывался на их широкой доступности, распространенности применения в клинической практике и биохимических профилях с различной молекулярной массой и растворимостью.

Изучение антимикробной активности сравниваемых образцов выполнено в отношении наиболее распространенных возбудителей при ортопедической инфекции: *Staphylococcus aureus*, чувствительный к метициллину (*MSSA*), и *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину (*MRSA*), метициллинчувствительный *Staphylococcus epidermidis* (*MSSE*) и метициллинрезистентный *Staphylococcus epidermidis* (*MRSE*), а также представитель грамотрицательной микрофлоры – *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) [22]. Исследовалась активность следующих пар «микроб – антибиотик»: *MSSA* – гентамицин, *MSSE* – цефазолин, *MRSA* и *MRSE* – ванкомицин, *A. baumannii* – тобрамицин. Все тест-культуры были чувствительны к выбранным лекарственным препаратам.

Исходная концентрация ванкомицина в одном исследуемом образце объемом 1,13 см³ составила приблизительно 67,8 мг, цефазолина – 45,2 мг, гентамицина и тобрамицина – по 18 мг соответственно. Навеска антибиотиков для насыщения несущих матриц опре-

делялась с учетом МПК препаратов для каждой тест-культуры микроорганизмов.

В качестве тест – штаммов использовали культуры микроорганизмов, выделенные из материала от пациентов с хроническим остеомиелитом длинных костей и перипротезной инфекцией крупных суставов (интраоперационных биоптатов пораженных участков костной и мягких тканей), находившихся на стационарном лечении в отделении последствий травм опорно-двигательной системы и костно-суставной инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ. Для культивирования образцов материала использовали общепринятые методы. Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение их антибиотикорезистентности осуществляли с помощью бактериологического автоматизированного анализатора «Vitec 2 compact» («BioMerieux», Франция).

Ход исследования был идентичен определению антибиотикорезистентности микроорганизмов к антибиотикам диско-диффузионным методом.

Микробную взвесь тест-культуры готовили на физиологическом растворе в концентрации, соответствующей стандарту мутности 0,5 Мак Фарланд. Наносили ее на поверхность агара Мюллера-Хинтона в чашке Петри, равномерно распределяли и подсушивали. Исследуемые парные образцы (полимерный гидрогель и костный цемент), импрегнированные одним и тем же антибиотиком, помещали на поверхность инфицированного агара с соблюдением правил асептики. Инкубировали в термостате при 37 °C в течение 24 часов.

Результат оценивали по наличию зоны задержки роста тест-культуры вокруг испытуемого образца. Учет результатов проводили на основании измерения величины зоны (при ее наличии) от края образца цемента либо гидрогеля до края зоны задержки роста с помощью линейки-шаблона, предназначенной для этих целей (HiMedia PW297, Индия).

С целью выявления пролонгированной антимикробной активности исследуемых образцов проводилось ежедневное перекалывание антибиотикосодержащего материала в заранее подготовленные чашки Петри с инфицированным агаром Мюллера-Хинтона. Спустя 24 часа производили замер зоны ингибирования тест-культуры при ее наличии. Подобную манипуляцию повторяли в течение 7 суток: на 1, 2, 3, 6 (72 часа инкубирования) и 7 сутки.

Для повышения достоверности результатов сравнительного анализа антимикробной эффективности изучаемых матриц исследование выполнено в трех параллельных пробах в отношении всех тест-культур. Таким образом, нами было изучено по 3 блока образцов из полимерного гидрогеля и костного цемента, импрегнированных одним и тем же видом антибиотика.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. Данные представлены в виде Me и 95 % ДИ. Результаты

трех параллельных исследований для каждой группы «микроб-антибиотик» приведены в виде среднеарифметических значений. Для сравнения различий между группами применяли критерий Манна-Уитни. Значи-

мыми считались значения при $p < 0,05$. Для сравнения противомикробной активности одной и той же матрицы в разные сроки применялся критерий Уилкоксона. Значимыми считались значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антимикробная активность сравниваемых образцов, импрегнированных гентамицином, в отношении MSSA

На 1 и 2 сутки диаметр зоны подавления роста MSSA вокруг гидрогеля составил 12 мм (рис. 1). На 3-и сутки зона задержки роста (ЗЗР) бактерий незначительно снизилась до 10 мм. Спустя 72 часа (на 6-е сутки) наблюдалась картина плавного несущественного снижения активности гидрогеля, ЗЗР была равна 8 мм. На 7-е сутки исследования зона ингибирования роста микроорганизмов протянулась на расстояние 6 мм от края образца. Релиз гентамицина из матрицы гидрогеля на протяжении всего периода исследования протекал равномерно без скачкообразных изменений.

В случае ПММА на 1-е сутки исследования ЗЗР MSSA составила 5 мм, что в 2 раза ниже антимикробной эффективности полимерного гидрогеля (рис. 1). В первый же день исследования костный цемент продемонстрировал неравномерную элюцию импрегнированного гентамицина. На 2-е сутки наблюдалась картина снижения антимикробной активности, которая помимо всего была неравномерной и односторонней. ЗЗР составила 3 мм, что в 4 раза меньше эффективности полимерного гидрогеля на те же сутки. На 3-и сутки действие костного цемента по-прежнему было неравномерным, односторонним с тенденцией к снижению эффекта до 2 мм. На 6-е сутки инкубирования образца диаметр ЗЗР составил 5 мм, активность была односторонней. На 7-е сутки исследования элюция гентамицина из матрицы

цемента полностью прекратилась, ЗЗР MSSA отсутствовала.

Антимикробная активность сравниваемых образцов, импрегнированных ванкомицином, в отношении MRSA

На протяжении 6-и суток исследования ЗЗР MRSA вокруг полимерного гидрогеля была одинаковой и составила 7 мм (рис. 2). Антимикробная активность протекала равномерно. На 7-е сутки эффективность ингибирования роста микроорганизмов незначимо снизилась до 6 мм. Равномерность высвобождения ванкомицина из гидрогеля к 7-м суткам не изменилась.

ЗЗР вокруг костного цемента на 1-е сутки практически не отличалась от активности полимерного гидрогеля и составила 6 мм. Однако на 2-е сутки бактерицидный эффект образца из ПММА резко снизился до 1 мм (рис. 2). На 3-и сутки замер ЗЗР показал результат 2 мм, что несколько выше по сравнению с предыдущим показателем. На 6-е сутки (спустя 72 часа) активность костного цемента вновь снизилась до 1 мм. На 7-е сутки инкубирования антимикробный эффект костного цемента не зафиксирован, релиз ванкомицина к этому времени полностью прекратился. При этом область подавления была неравномерной на протяжении всего периода исследования.

Антимикробная активность сравниваемых образцов, импрегнированных цефазолином, в отношении MSSE

В отношении MSSE наблюдалась выраженная антимикробная активность обоих изучаемых образцов, зоны ингибирования роста микроорганизмов цефазолином в обоих случаях перекрывали друг друга (рис. 3).

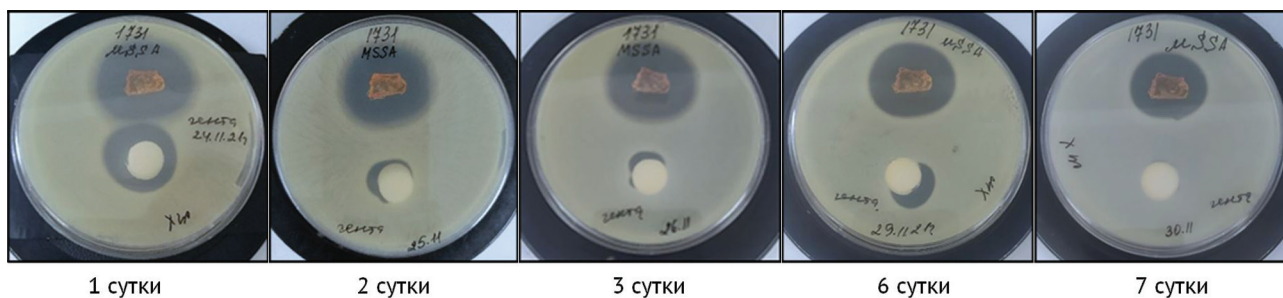


Рис. 1. Антимикробная активность сравниваемых образцов, насыщенных гентамицином, в отношении MSSA в 1 параллельном исследовании. В верхней половине чашки Петри расположен полимерный гидрогель, в нижней – образец из костного цемента

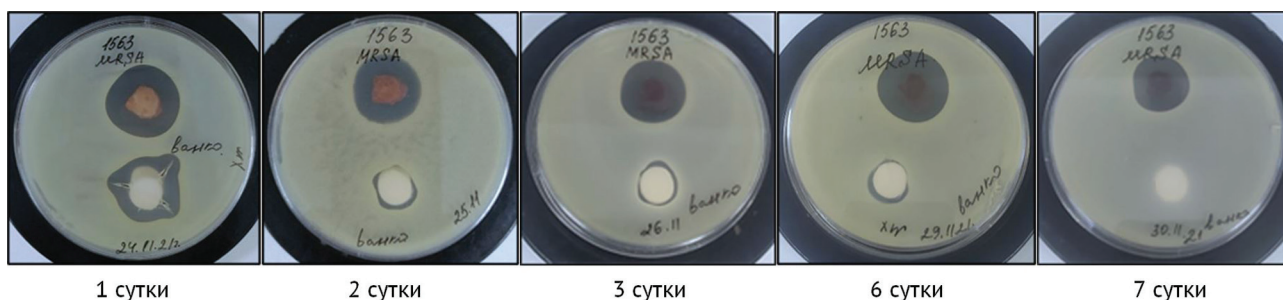


Рис. 2. Антимикробная активность сравниваемых образцов, насыщенных ванкомицином, в отношении MRSA в 1 параллельном исследовании. В верхней половине чашки Петри расположен полимерный гидрогель, в нижней – образец из костного цемента

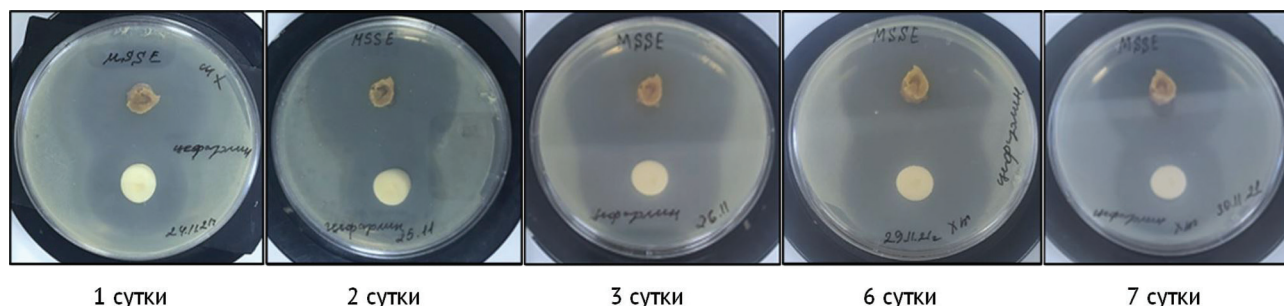


Рис. 3. Антимикробная активность сравниваемых образцов, насыщенных цефазолином, в отношении MSSE в 1 параллельном исследовании. В верхней половине чашки Петри расположен полимерный гидрогель, в нижней – образец из костного цемента

На 1-е сутки инкубирования MSSE диаметр ЗЗР для гидрогеля составил 16 мм, для костного цемента – 13 мм. На вторые сутки антимикробная активность полимерного гидрогеля увеличилась до 20 мм, костного цемента, напротив, снизилась до 10 мм. На 3-и сутки зона подавления роста у обоих образцов была несколько выше в сравнении с предыдущим результатом: для полимерного гидрогеля составила 29 мм, костного цемента – 19 мм. Спустя 72 часа инкубирования (на 6-е сутки) с момента последнего переключивания образцов антимикробная активность гидрогелевого образца снизилась до 22 мм, ПММА не изменилась. На 7-е сутки зафиксированы следующие показатели: полимерный гидрогель – 18 мм, костный цемент – 13 мм. Высвобождение антибиотика в обоих случаях происходило равномерно на протяжении всего периода исследования.

Антимикробная активность сравниваемых образцов, импрегнированных ванкомицином, в отношении MRSE

На 1-е и 2-е сутки инкубирования зона задержки роста тест-штаммов вокруг гидрогеля составила 9 мм (рис. 4). На 3-и сутки активность снизилась до 6 мм. Спустя 72 часа (на 6-е сутки) исследования зафиксиро-

вано подавление роста MRSE на протяжении 11 мм. На 7-е сутки антимикробная активность гидрогеля была равна 5 мм. Релиз антибиотика при этом протекал равномерно.

Бактерицидный эффект костного цемента на основе ПММА относительно MRSE наблюдался первые 2-е суток исследования и составил 5 мм и 1 мм соответственно (рис. 4). С 3 по 7 сутки элюция препарата полностью прекратилась, и, следовательно, отсутствовала антимикробная активность цементного образца.

Антимикробная активность сравниваемых образцов, импрегнированных тобрамицином, в отношении A. baumannii

На 1-е и 2-е сутки диаметр ЗЗР микроорганизмов вокруг гидрогелевого образца составил 10 мм, на 3-и сутки инкубирования – 8 мм. На 6-е сутки наблюдалось увеличение зоны подавления роста тест-культуры до 11 мм, как результат 72 часового инкубирования. На 7-е сутки исследования бактерицидность снизилась до 7 мм (рис. 5). Элюция препарата была равномерной во все дни исследования.

Антимикробная активность диаметром 8 мм у образца на основе ПММА зафиксирована только на 1-е сутки исследования, при этом область ЗЗР была несколько неравномерной. Со 2-х по 7-е сутки активности не наблюдалось (рис. 5).

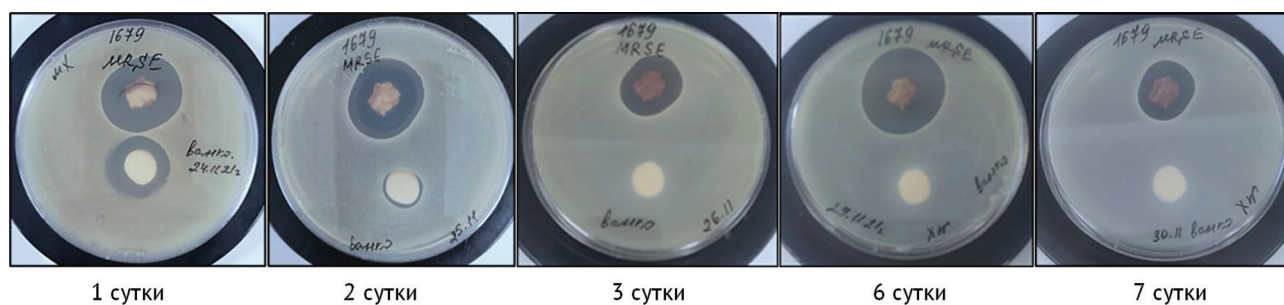


Рис. 4. Антимикробная активность сравниваемых образцов, насыщенных ванкомицином, в отношении MRSE в 1 параллельном исследовании. В верхней половине чашки Петри расположен полимерный гидрогель, в нижней – образец из костного цемента

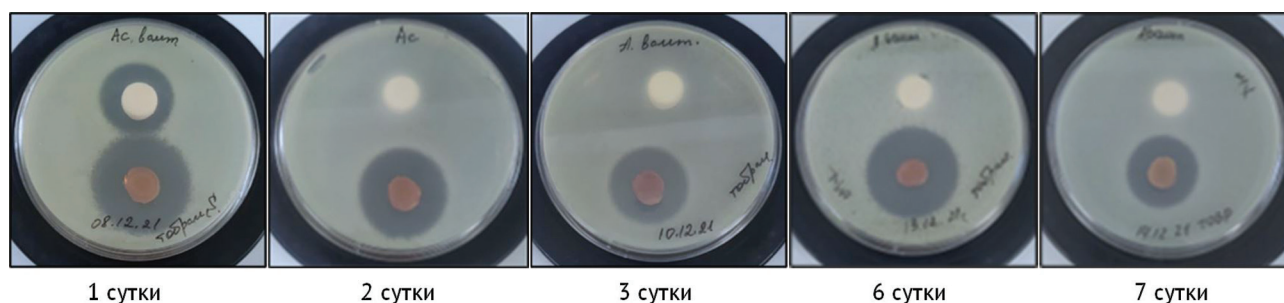


Рис. 5. Антимикробная активность сравниваемых образцов, насыщенных тобрамицином, в отношении A. baumannii в 1 параллельном исследовании. В верхней половине чашки Петри расположен образец на основе костного цемента, в нижней – на основе полимерного гидрогеля

Среднеарифметические значения пар «микроб-антибиотик» всех параллельных исследований представ-

лены в таблице 1. Статистические данные сравнительного анализа показаны в таблице 2.

Таблица 1

Среднеарифметические значения диаметров зон задержки роста для каждой пары «микроб-антибиотик»

Патоген / антибиотик	Диаметр зоны ингибирования в мм по суткам*									
	Полимерный гидрогель					Костный цемент (ПММА)				
	1	2	3	6	7	1	2	3	6	7
<i>MSSA / Гентамицин</i>	13,6	12	10	10,3	8,7	8	4,3	4,3	4,7	2,7
<i>MRSA / Ванкомицин</i>	10	10,3	9	8,7	7,7	5,3	3	1,7	1,7	0,3
<i>MSSE / Цефазолин</i>	27,3	27,7	29,3	25,7	23,7	22,3	12	16	15	13
<i>MRSE / Ванкомицин</i>	12,7	12,3	11	12,3	9,3	6,3	3,7	1,7	1,7	0,3
<i>A. baumannii / Тобрамицин</i>	13,3	11,7	11	12,3	10	8	0,3	0	0	0

Таблица 2

Статистическое сравнение антимикробной активности полимерного гидрогеля и костного цемента с 1-х по 7-е сутки исследования

	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	6-е сутки	7-е сутки
Значимость различий (p)* (критерий Манна-Уитни)	0,002	0,000	0,001	0,001	0,001
Значимость различий (p)** диаметров зон в различные сроки для цемента (критерий Уилкоксона)	–	0,042	0,043	0,655	0,063
Значимость различий (p)** диаметров зон в различные сроки для гидрогеля (критерий Уилкоксона)	–	0,276	0,343	0,785	0,053
Диаметр зоны гидрогеля, Ме (95 % ДИ)	14 (11; 19)	12 (10; 18)	11 (9; 18)	12 (10; 17)	10 (8; 15)
Диаметр зоны цемента, Ме (95 % ДИ)	8 (5; 14)	3 (2; 7)	2 (1; 8)	1 (1; 7)	0 (0; 5)

Статистическая значимость (p < 0,05) свидетельствует о подтверждении различий диаметров зон задержки роста микроорганизмов: * – для полимерного гидрогеля и костного цемента в одни и те же сроки; ** – отдельно для полимерного гидрогеля и костного цемента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал проведенный нами анализ, все образцы из полимерного биodeградируемого гидрогеля, импрегнированные гентамицином, ванкомицином, цефазолином и тобрамицином, продемонстрировали пролонгированную (более 7 суток) выраженную эффективность антимикробную активность в отношении ведущих возбудителей ортопедической инфекции в сравнении с костным цементом на основе ПММА. Как видно из таблицы 1, разница в диаметрах зон ингибирования тест-культур каждые 24 часа инкубирования в чашках Петри составила в основном 1-2 мм, что косвенно указывает на медленное плавное снижение активности полимерного гидрогеля в результате контролируемой диффузии антибиотиков из объема матрицы.

Наибольшая зона ингибирования наблюдалась у цефазолина, высвобожденного как из гидрогеля, так и ПММА (рис. 3). Антимикробная активность в случае обоих сравниваемых образцов была одинаково равномерной и длилась более 168 часов. Профиль бактерицидности в двух параллельных пробах увеличивался постепенно с достижением максимального пика на 3-и сутки исследования. В последующем активность гидрогеля снижалась постепенно в сравнении с костным цементом. Подавляющее действие последнего резко падало в течение 48 часов инкубирования. Помимо всего, эффективность гидрогелевой матрицы, насыщенной цефазолином, превосходила ПММА на всем протяжении исследования.

Медленнее всех снижалась активность гидрогеля, импрегнированного ванкомицином, в отношении резистентных штаммов стафилококка. Ингибирование роста микроорганизмов сохранялось практически неизменным в течение первых 3-4 суток исследования (рис. 2 и 4).

В случае костного цемента, образцы, импрегнированные гентамицином, ванкомицином и тобрамицином, показали наихудший результат. Антимикробная активность цементных матриц, содержащих гентамицин и ванкомицин, была неравномерной с первых дней исследования. Элюция антибиотиков на 2-е сутки инкубирования протекала в основном с половины поверхности цемента, а с 3-их по 6-е сутки – с 1/3 ее площади (рис. 1 и 2). Противомикробное действие тобрамицина, в основном, было кратковременным и длилось всего 24 часа (рис. 5).

Необходимо отметить, что в нашем исследовании активность костного цемента во всех парах «микроб-антибиотик» значимо снизилась (p = 0,042) в течение 48 часов исследования (табл. 2).

В целом наши данные сопоставимы с данными других авторов. К примеру, Chang Y. сообщает о 2-дневном противомикробном эффекте ванкомицина, загруженного в костный цемент, при его концентрации 1 г на 40 г ПММА [24]. Cunha M.T. et al. выявили резкое сокращение антимикробной активности ванкомицина и гентамицина, импрегнированных в ПММА, спустя 24 часа от начала исследования [26]. U.R. Schiefer в своей работе наблюдал снижение элюции гентамицина из цементной матрицы в течение 24 часов исследования [27]. Дзюба Г.Г., изучая элюцию ванкомицина из артикулирующих спейсеров на основе ПММА, выявил существенное снижение выделения препарата на 2-е сутки после имплантации [28]. Вместе с тем, некоторые авторы получили результаты, отличающиеся от наших. Так, продемонстрирована пролонгированная антимикробная активность образцов ПММА, насыщенных гентамицином, более 14 дней [23] и ван-

комицином более 1 месяца [24]. В последнем случае методом диффузии в агар исследовалась активность не самого образца, а его суточный элюат.

Как известно, эффективность и длительность антимикробной активности депо-систем зависит от скорости элюции лекарственного агента из объема матрицы. Ключевой причиной разных скоростей релиза антибиотиков являются их различные физико-химические свойства (молекулярная масса, кристалличность, заряды, растворимость) [10]. Возможно, высокая элюция цефазолина из костного цемента, обусловленная его низкой молекулярной массой ($M = 454$ Да) и хорошей водорастворимостью [29], и объясняет полученную в нашем исследовании высокую активность ПММА в отношении MSSE. Следовательно, гентамицин и тобрамицин, обладающие малой массой частиц (477 Да и 467 Да соответственно) и высокой водорастворимостью по сравнению с ванкомицином (1449 Да) [17, 30, 31], тоже должны иметь высокий релиз из ПММА и, как следствие, антимикробную активность. Однако бактерицидная эффективность и длительность высвобождения всех трех антибиотиков из цементного материала в нашем исследовании была практически одинаково низкой. Можно сослаться на малое содержание аминогликозидов в образцах костного цемента по сравнению с концентрацией ванкомицина (18 мг против 67,8 мг соответственно), но при той же дозе антибиотиков в полимерном гидрогеле, активность данных препаратов существенно не отличалась и была в равной степени пролонгированной.

Таким образом, можно заключить, что в случае загрузки антибиотика в гидрогель наблюдается определенная корреляция между строением и физико-химическими свойствами препаратов с динамикой их десорбции и антимикробной активностью. В случае костного цемента в нашем исследовании такой явной корреляции не наблюдалось. По всей вероятности, релиз из ПММА и его антимикробная активность определяются гранулометрическим составом субстанции препаратов.

Так, E. Paz et al. объясняют кратковременный ингибирующий эффект ванкомицина его низкой элюцией из ПММА, поскольку частицы лекарственного агента имеют высокую молекулярную массу и плохую водорастворимость [29]. Проведенный мета-анализ также показал, что большие фракции ванкомицина ($> 99\%$), импрегнированного в ПММА, остаются изолированными в порах материала и теряют биодоступность после его затвердевания [30]. Массоперенос частиц для ванкомицина, согласно литературным источникам, колеблется от 0,0001 до 0,008 независимо от степени его насыщения в костном цементе. Так, при загрузке 6 г ванкомицина в 60 г костного цемента доступными были только десятки миллиграммов противомикробного агента [30]. В другом исследовании 4-кратное увеличение содержания ванкомицина в ПММА несущественно пролонгировало его антимикробную активность – с 2 до 5 дней [25].

Краткосрочный профиль бактерицидности ПММА связан с высвобождением, в основном, поверхностно-связанных частиц антибиотика [8], поскольку диффу-

зия из объема цемента затруднена и задействована в меньшей степени. Увеличение же концентрации препарата в цементе больше способствует появлению приповерхностных участков, из которых лекарство может элюироваться, но при всем этом биодоступным остается лишь его небольшое количество [30]. К примеру, D.H. Dusane с соавт. определили, что релиз гентамицина из костного цемента осуществляется преимущественно с наружных его слоев толщиной 100 мкм [8]. Вследствие этого при 8-кратном увеличении содержания гентамицина в ПММА высвобождение повышается всего на 11 % [23]. По мнению Liawrungrueang W., включение лиофилизированной формы жидкого гентамицина в матрицу ПММА может улучшить элюционные свойства препарата и антимикробную активность в отличие от его порошкообразной формы [23, 32].

Неравномерное и неконтролируемое подавление микроорганизмов является следствием неоднородного распределения лекарственного агента в матрице цемента при ручном смешивании компонентов. Элюция чрезмерных концентраций препарата одними участками цемента может негативно сказаться на состоянии остеообластов и остеорегенераторных свойствах костной ткани или стать источником рецидива инфекции и появления резистентных штаммов микроорганизмов при высвобождении недостаточных концентраций другими участками образца [10, 26, 33–35]. Помимо всего, ввиду гидрофобных свойств ПММА, резкое преждевременное прекращение релиза антибиотика из костного цемента и его антимикробной активности сопряжено с адгезией микроорганизмов к поверхности имплантата [14–16, 26]. Так, Tom A.G. van Vugt обнаружил колонизацию бактериями поверхности эксплантированных спейсеров у пациентов с купированной ППИ и трехкратным отрицательным результатом бактериологических посевов [36]. Некоторые исследования показали факт обсеменения микробами поверхности спейсерных бус при продолжающейся элюции антибиотика [37]. U.R. Schiefer выявил рост бактерий в цилиндрических образцах цемента, импрегнированных гентамицином, через 72 часа инокуляции с культурами *S. aureus* и *S. epidermidis* [27]. G. Balato et al. получили аналогичный результат формирования биопленок *S. epidermidis* на тобрамициновых и гентамициновых цементных дисках спустя 72 часа культивирования и биопленок MRSA на ванкомициновых дисках ПММА после 96 часов наблюдения [38]. Обнаружение отдельных колоний по краю ЗЗР *P. aeruginosa* при изучении антимикробной активности костного цемента, насыщенного одновременно тобрамицином и ванкомицином, указывает на склонность ПММА генерировать устойчивые или медленно растущие штаммы микроорганизмов (персистеры) [14]. Помимо всего, исследование мазка из внутренней зоны ингибирования *S. aureus* после 3-дневной его инокуляции с антибиотикосодержащей цементной бусой показало наличие жизнеспособных штаммов [8].

Наше исследование продемонстрировало, что уже с первых суток инкубирования антимикробная эффективность биодеградируемого полимерного гидрогеля достоверно выше активности ПММА ($p = 0,002$)

(табл. 2). Бактерицидное действие гидрогеля на всем протяжении наблюдения было равномерным без скачкообразных изменений или провалов. Как видно из таблицы 2, диаметр зоны задержки роста на 2-е сутки исследования у гидрогелевых образцов по сравнению с костным цементом не имел существенных отличий ($p = 0,276$).

Учитывая правильную округлую форму зоны подавления тест-культур вокруг полимерного гидрогеля в течение всего периода наблюдения, исходные концентрации, загруженные в объем образца, постепенное снижение противомикробной активности и значения, полученные на 7-е сутки наблюдения (95 % ДИ – 8; 15), можно утверждать о пролонгированном действии гидрогелей и равномерном распределении частиц антибиотиков в структуре материала независимо от их молекулярной массы и водорастворимости. Мягкие биодеградируемые гидрогели могут

обеспечивать механизм, основанный на диффузии, и высвобождать высокие эффективные концентрации антибиотика в течение длительного периода времени, что выгодно их отличает от ПММА, который ограничен поверхностным истощением антимикробного агента и имеет минимальный потенциал элюирования из объема матрицы [30]. Помимо всего, гидрофильная поверхность, препятствующая адгезии микроорганизмов, эластичность, простая техника изготовления, минимальное время затвердевания материала (до 5 сек.), биосовместимость, биодеструктируемость и отсутствие токсичности [21] делают гидрогелевую матрицу более подходящей в качестве эффективной локальной транспортной системы для лечения ортопедической инфекции.

Для подтверждения полученных нами результатов проводятся дальнейшие исследования в условиях *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полимерные биодеградируемые гидрогели, импрегнированные антибиотиками, обладают большим антимикробным потенциалом по сравнению с пространственным в клинической практике костным цементом. Равномерное медленное контролируемое

высвобождение препарата и эффективное подавление роста микроорганизмов, а также пролонгированное действие придают биодеградируемой гидрогелевой матрице свойства эффективной локальной транспортной системы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies / M.C. Birt, D.W. Anderson, E. Bruce Toby, J. Wang // J. Orthop. 2016. Vol. 14, No 1. P. 45-52. DOI: 10.1016/j.jor.2016.10.004.
2. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шагеев А.А. Хронический остеомиелит: диагностика, лечение, профилактика // Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 6 (60). С. 12-15.
3. Palmer R.J. Jr., Stoodley P. Biofilms 2007: broadened horizons and new emphases // J. Bacteriol. 2007. Vol. 189, No 22. P. 7948-7960. DOI: 10.1128/JB.00787-07.
4. Beyond risk: bacterial biofilms and their regulating approaches / M.H. Muhammad, A.L. Idris, X. Fan, Y. Guo, Y. Yu, X. Jin, J. Qiu, X. Guan, T. Huang // Front. Microbiol. 2020. Vol. 11. P. 928. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00928.
5. Hall-Stoodley L., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections // Cell Microbiol. 2009. Vol. 11, No 7. P. 1034-1043. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01323.x.
6. Окулич В.К., Кабанова А.А., Плотников Ф.В. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии : монография. Витебск, 2017. 300 с.
7. Божкова С.А., Новокшонов А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2015. № 3 (77). С. 92-103.
8. Effects of loading concentration, blood and synovial fluid on antibiotic release and anti-biofilm activity of bone cement beads / D.H. Dusane, S.M. Diamond, C.S. Knecht, N.R. Farrar, C.W. Peters, R.P. Howlin, M.C. Swearingen, J.H. Calhoun, R.D. Plaut, T.M. Nocera, J.F. Granger, P. Stoodley // J. Control Release. 2017. Vol. 248. P. 24-32. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.01.005.
9. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement / R. Gálvez-López, A. Peña-Monje, R. Antelo-Lorenzo, J. Guardia-Olmedo, J. Moliz, J. Hernández-Quero, J. Parra-Ruiz // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2014. Vol. 78, No 1. P. 70-74. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.014.
10. Controlling antibiotic release from polymethylmethacrylate bone cement / V. Wall, T.H. Nguyen, N. Nguyen, P.A. Tran // Biomedicine. 2021. Vol. 9, No 1. P. 26. DOI: 10.3390/biomedicine9010026.
11. Kühn K.D., Renz N., Trampuz A. Lokale Antibiotikatherapie [Local antibiotic therapy] // Unfallchirurg. 2017. Vol. 120, No 7. P. 561-572. (in German) DOI: 10.1007/s00113-017-0372-8.
12. Winkler H., Haiden P. Allograft bone as antibiotic carrier // J. Bone Jt. Infect. 2017. Vol. 2, No 1. P. 52-62. DOI: 10.7150/bjii.17466.
13. How to study biofilms after microbial colonization of materials used in orthopaedic implants / L. Drago, S. Agrappi, M. Bortolin, M. Toscano, C.L. Romanò, E. De Vecchi // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17, No 3. P. 293. DOI: 10.3390/ijms17030293.
14. Elution of antibiotics from poly(methyl methacrylate) bone cement after extended implantation does not necessarily clear the infection despite susceptibility of the clinical isolates / M.C. Swearingen, J.F. Granger, A. Sullivan, P. Stoodley // Pathog. Dis. 2016. Vol. 74, No 1. P. ftv103. DOI: 10.1093/femspd/ftv103.
15. Clinical evaluation of patients with vancomycin spacer retained for more than 12 months / L. Kurebayashi, A.T. de Melo, F.B. Andrade-Silva, K.E. Kojima, J.D.S. Silva // Acta Orthop. Bras. 2019. Vol. 27, No 1. P. 55-58. DOI: 10.1590/1413-785220192701213649.
16. A dual PMMA/calcium sulfate carrier of vancomycin is more effective than PMMA-vancomycin at inhibiting *Staphylococcus aureus* growth in vitro / S. Luo, T. Jiang, L. Long, Y. Yang, X. Yang, L. Luo, J. Li, Z. Chen, C. Zou, S. Luo // FEBS Open Bio. 2020. Vol. 10, No 4. P. 552-560. DOI: 10.1002/2211-5463.12809.
17. Slane J., Gietman B., Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin // J. Orthop. Res. 2018. Vol. 36, No 4. P. 1078-1085. DOI: 10.1002/jor.23722.
18. Педаченко Е.Г., Куцаев С.В. Современные костные цементы для пункционной вертебропластики (обзор литературы) // Украинский нейрохирургический журнал. 2001. № 4. С. 24-31.
19. Полимерная композиция для хирургического костного цемента : пат. 2195320 : МПК А61L 27/28 / Кондратьев В.М., Глинских А.Ф., Навалихин В.Д., Корнилов Н.В., Хомяк Н.И., Машков В.М., Мамаева Е.Г. № 2001109075 ; заявл. 02.04.2001 ; опубл. 27.12.2002.
20. Approach to osteomyelitis treatment with antibiotic loaded PMMA / Z. Wentao, G. Lei, Y. Liu, W. Wang, T. Song, J. Fan // Microb. Pathog. 2017. Vol. 102. P. 42-44. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.11.016.

21. Синтез поливинилового спирта с метакрилатными группами и гидрогелей на его основе / А.А. Моргачёва, А.А. Артюхов, А.В. Панов, М.Г. Гордиенко, Я.О. Межуев, М.И. Штильман // Журнал прикладной химии. 2015. Т. 88, № 4. С. 585-589.
22. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихилов, Е.М. Полякова, А.Н. Рукина, В.В. Шабанова, В.Н. Ливенцов // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 4. С. 20-31.
23. Influence of antibiotic-loaded acrylic bone cement composition on drug release behavior and mechanism / I.C. Chen, C.Y. Su, W.H. Nien, T.T. Huang, C.H. Huang, Y.C. Lu, Y.J. Chen, G.C. Huang, H.W. Fang // Polymers (Basel). 2021. Vol. 13, No 14. 2240. DOI: 10.3390/polym13142240.
24. Оценка антимикробной активности антибиотиков в костном цементе для спейсеров / О.В. Кимайкина, В.Н. Гольник, В.Ф. Найданов, И.В. Сюков, Д.В. Бурков, Н.В. Чумаков, Е.А. Супрун, Ю.М. Батрак, Л.Ю. Воеводская, А.Г. Золоткина // Проблемы медицинской микологии. 2018. Т. 20, № 2. С. 76-77.
25. In vitro activities of daptomycin-, vancomycin-, and teicoplanin-loaded polymethylmethacrylate against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, and vancomycin-intermediate strains of *Staphylococcus aureus* / Y. Chang, W.C. Chen, P.H. Hsieh, D.W. Chen, M.S. Lee, H.N. Shih, S.W. Ueng // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. Vol. 55, No 12. P. 5480-5484. DOI: 10.1128/AAC.05312-11.
26. In vitro antibacterial activity of bioactive glass S53P4 on multiresistant pathogens causing osteomyelitis and prosthetic joint infection / M.T. Cunha, M.A. Murça, S. Nigro, G.B. Klautau, M.J.C. Salles // BMC Infect. Dis. 2018. Vol. 18, No 1. P. 157. DOI: 10.1186/s12879-018-3069-x.
27. In-vitro-Untersuchungen zu Elutionskinetiken und antimikrobiellen Wirkungen von Gentamicin- und Clindamycin-haltigen Knochenzementen / U.R. Schiefer, C. Heiss, E. Dingeldein, S. Wenisch, R. Schnettler, O. Kilian // Z. Orthop. Unfall. 2008. Vol. 146, No 1. P. 92-98. DOI: 10.1055/s-2007-989301.
28. Дзюба Г.Г. Ортопедическая хирургия остеомиелитических кокситов : автореф. дис... докт. мед. наук. Омск, 2018. 44 с.
29. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement: comparative "In Vitro" study of the influence of vancomycin and cefazolin / E. Paz, P. Sanz-Ruiz, J. Abenojar, J. Vaquero-Martín, F. Forriol, J.C. Del Real // J. Arthroplasty. 2015. Vol. 30, No 8. P. 1423-1429. DOI: 10.1016/j.arth.2015.02.040.
30. Mensah L.M., Love B.J. A meta-analysis of bone cement mediated antibiotic release: overkill, but a viable approach to eradicate osteomyelitis and other infections tied to open procedures // Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. 2021. Vol. 123. 111999. DOI: 10.1016/j.msec.2021.111999.
31. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, in vitro study / G. Gasparini, M. De Gori, G. Calonego, T. Della Bora, B. Caroleo, O. Galasso // Orthopedics. 2014. Vol. 37, No 11. P. e999-e1005. DOI: 10.3928/01477447-20141023-57.
32. In vitro elution characteristics of gentamicin-impregnated Polymethylmethacrylate: premixed with a second powder vs. liquid Lyophilization / W. Liawrungrueang, S. Ungphaiboon, A. Jitsurong, N. Ingviya, B. Tangtrakulwanich, V. Yuenyongviwat // BMC Musculoskelet. Disord. 2021. Vol. 22, No 1. P. 5. DOI: 10.1186/s12891-020-03923-w.
33. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 2. С. 118-131.
34. Biofilm formation by bacteria isolated from retrieved failed prosthetic hip implants in an in vitro model of hip arthroplasty antibiotic prophylaxis / M.M. Tunney, N. Dunne, G. Einarsson, A. McDowell, A. Kerr, S. Patrick // J. Orthop. Res. 2007. Vol. 25, No 1. P. 2-10. DOI: 10.1002/jor.20298.
35. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review / A. Bistolfi, G. Massazza, E. Verné, A. Massè, D. Deledda, S. Ferraris, M. Miola, F. Galetto, M. Crova // ISRN Orthop. 2011. Vol. 2011. 290851. DOI: 10.5402/2011/290851.
36. Van Vugt T.A.G., Arts J.J., Geurts J.A.P. Antibiotic-loaded Polymethylmethacrylate beads and spacers in treatment of orthopedic infections and the role of biofilm formation // Front. Microbiol. 2019. Vol. 10. P. 1626. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01626.
37. Антимикробная биодеградируемая композиция на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона для профилактики экспериментального остеомиелита / Г.Е. Афиногенов, Р.М. Тихилов, А.Г. Афиногенова, Т.Я. Богданова, М.В. Краснова, Е.Н. Даровская, Л.О. Анисимова, И.К. Лебедева, Т.М. Петрова // Травматология и ортопедия России. 2010. Т. 16, № 3. С. 47-54.
38. Bacterial biofilm formation is variably inhibited by different formulations of antibiotic-loaded bone cement in vitro / G. Balato, E. Roscetto, A. Vollaro, O. Galasso, G. Gasparini, T. Ascione, M.R. Catania, M. Mariconda // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2019. Vol. 27, No 6. P. 1943-1952. DOI: 10.1007/s00167-018-5230-x.

Статья поступила в редакцию 03.03.2022; одобрена после рецензирования 08.06.2022; принята к публикации 19.10.2022.

The article was submitted 03.03.2022; approved after reviewing 08.06.2022; accepted for publication 19.10.2022.

Информация об авторах:

1. Арчил Важаевич Цискарашвили – кандидат медицинских наук, drarchil@mail.ru;
2. Регина Энверпашаевна Меликова;
3. Тамара Яковлевна Пхакадзе – доктор медицинских наук;
4. Александр Анатольевич Артюхов – доктор химических наук, профессор, artiukhov.a.a@muctr.ru;
5. Наталья Вячеславовна Соколова – кандидат химических наук.

Information about the authors:

1. Archil V. Tsiskarashvili – Candidate of Medical Sciences, drarchil@mail.ru;
2. Regina E. Melikova – M.D.;
3. Tamara Ya. Pkhakadze – Doctor of Medical Sciences;
4. Alexander A. Artyukhov – Doctor of Chemical Sciences, Professor, artiukhov.a.a@muctr.ru;
5. Natalya V. Sokorova – Candidate of Chemical Sciences.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: авторы не получали финансирования на проведение данной работы.